

Attorney's Docket No.: 07898-053001 PH-710US

1646

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

RECEIVED
TECH. CENTER
1000/2900

00 FEB 11 AM 2:40

Applicant : Yurino et al.
Serial No. : 09/459,712
Filed : December 13, 1999
Title : HYBRIDIZATION DETECTION METHOD AND BIOCHIPS

Art Unit : Unknown
Examiner : Unknown

2 RJ
3/1/2000

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT UNDER 35 USC §119

Applicants hereby confirm their claim of priority under 35 USC §119 from Japanese Application Nos. 355956/1998, filed December 15, 1998, and 328352/1999, filed November 18, 1999. A certified copy of the applications from which priority is claimed is submitted herewith.

Please apply any charges or credits to Deposit Account No. 06-1050.

Respectfully submitted,

Date: 2/2/2000

Joseph R. Baker, Jr.
Joseph R. Baker, Jr.
Reg. No. 40,900

JZB/jzb

Fish & Richardson P.C.
4225 Executive Square, Suite 1400
La Jolla, CA 92037
Telephone: (858) 678-5070
Facsimile: (858) 678-5099

10017348.doc

CERTIFICATE OF MAILING BY FIRST CLASS MAIL

I hereby certify under 37 CFR §1.8(a) that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail with sufficient postage on the date indicated below and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.

Date of Deposit

2/2/00

Signature

Brigitte Caric

Typed or Printed Name of Person Signing Certificate

BRIGITTE CARIC



(Translation)

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

Date of Application: November 18, 1999

Application Number: Japanese Patent Application
No. 328352/1999

Applicant(s): Hitachi Software Engineering Co., Ltd.

December 24, 1999

Commissioner,
Patent Office

Takahiko Kondo (seal)

Certificate No. 11-3090765



日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年11月18日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第328352号

出願人

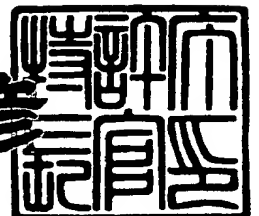
Applicant(s):

日立ソフトウェアエンジニアリング株式会社

1999年12月24日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特平11-3090765

【書類名】 特許願

【整理番号】 11B013

【提出日】 平成11年11月18日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C12Q 1/00

【発明の名称】 ハイブリダイゼーション検出方法及びバイオチップ

【請求項の数】 7

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県横浜市中区尾上町 6 丁目 8 1 番地 日立ソフト
ウエアエンジニアリング株式会社内

 【氏名】 百合野 以子

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県横浜市中区尾上町 6 丁目 8 1 番地 日立ソフト
ウエアエンジニアリング株式会社内

 【氏名】 山本 顕次

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県横浜市中区尾上町 6 丁目 8 1 番地 日立ソフト
ウエアエンジニアリング株式会社内

 【氏名】 伊藤 敏明

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県横浜市中区尾上町 6 丁目 8 1 番地 日立ソフト
ウエアエンジニアリング株式会社内

 【氏名】 渡辺 敏正

【特許出願人】

 【識別番号】 000233055

 【氏名又は名称】 日立ソフトウエアエンジニアリング株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100091096

 【弁理士】

【氏名又は名称】 平木 祐輔

【選任した代理人】

【識別番号】 100102576

【弁理士】

【氏名又は名称】 渡辺 敏章

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成10年特許願第355956号

【出願日】 平成10年12月15日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 015244

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9722155

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ハイブリダイゼーション検出方法及びバイオチップ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 プローブとサンプルとのハイブリダイゼーションを検出するハイブリダイゼーション検出方法において、

プローブの量と前記プローブに結合したサンプルの量とを検出することを特徴とするハイブリダイゼーション検出方法。

【請求項 2】 プローブとサンプルとのハイブリダイゼーションを検出するハイブリダイゼーション検出方法において、

プローブの量と前記プローブに結合したサンプルの量との差分を前記プローブの量で規格化した値を検出することを特徴とするハイブリダイゼーション検出方法。

【請求項 3】 請求項 1 又は 2 記載のハイブリダイゼーション検出方法において、ハイブリダイゼーションを行う前にプローブの量を検出し、ハイブリダイゼーション終了後に前記プローブに結合したサンプルの量を検出することを特徴とするハイブリダイゼーション検出方法。

【請求項 4】 請求項 1 又は 2 記載のハイブリダイゼーション検出方法において、ハイブリダイゼーション終了後にプローブの量と前記プローブに結合したサンプルの量を検出することを特徴とするハイブリダイゼーション検出方法。

【請求項 5】 請求項 1 又は 2 記載のハイブリダイゼーション検出方法において、プローブとサンプルに各々異なる検出用の標識が付けられていることを特徴とするハイブリダイゼーション検出方法。

【請求項 6】 請求項 2 記載のハイブリダイゼーション検出方法において、検出されたプローブの量と前記プローブに結合したサンプルの量との差分を前記プローブの量で規格化した値をディスプレイに表示することを特徴とするハイブリダイゼーション検出方法。

【請求項 7】 蛍光物質で標識したプローブをスポットしたことを特徴とするバイオチップ。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、サンプル生体高分子とプローブ生体高分子とのハイブリダイゼーションを利用してサンプル生体高分子に目的とする配列が存在するか否かを分析するハイブリダイゼーション検出法、及びそれに用いられるバイオチップに関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

従来から、生体内の分子を同定・分画するために、特に目的DNAの検出、あるいは遺伝子DNAの有無検出などのために、既知の配列をもつ核酸や蛋白質をプローブとしてハイブリダイズする方法が多く用いられてきた。ハイブリダイゼーション検出の方法は、固定したプローブDNAに蛍光物質を標識したサンプルDNAを入れてハイブリダイズさせる。サンプルDNAがプローブDNAに結合すると、プローブDNAと一緒に固定され、光源からの励起光で蛍光物質を励起し、発光する蛍光を検出することでハイブリダイゼーションを検出していた。

【0 0 0 3】

図7、図8、図9は、この従来のハイブリダイゼーション検出方法の原理を説明する図である。図7に示すように、一定量のプローブDNA 1 aをガラスプレート4にスポット3 aとして固定化する。別種のプローブDNA 1 b、プローブDNA 1 cも同様に、スポット3 b、スポット3 cとして固定化する。このとき、各スポット1 a、1 b、1 cのプローブDNAを全て同量にして固定化することはできない。

【0 0 0 4】

図8 (a) に示すように、全てのサンプルDNA 5 a, 5 b, 5 c, ...を蛍光物質6で標識する。図8 (b) に示すように、プローブDNAとサンプルDNAをハイブリダイズさせるために、スポットされたガラスプレート4と蛍光標識したサンプルDNA 5 a, 5 b, 5 c, ...をハイブリダイゼーション溶液7に入れ、ハイブリダイズさせる。ハイブリダイゼーション溶液7は、ホルムアルデヒド、SSC (NaCl, trisodium citrate)、SDS (sodium dodecyl sulfate

）、E D T A (ethylenediamidetetraacetic acid)、蒸留水などからなる混合液であり、混合比率は使用するDNAの性質により異なる。

【0 0 0 5】

このとき図8(c)に示すように、サンプルDNAとプローブDNAが相補鎖であればプローブDNA 1 a, 1 bとサンプルDNA 5 a, 5 bのようにハイブリダイゼーションして二重らせん構造で結合する。一方、両者が相補鎖DNAでなければ、プローブDNA 1 cのようにサンプルDNAが結合しないでそのままである。ハイブリダイゼーションの検出は、図9に示すように、励起光源としてのランプ9からの励起光でガラスプレート4を照射して蛍光物質6を励起し、発光波長域以外の光を光学フィルター10でカットして、各スポットからの発光をCCDカメラなどの二次元光センサー8で検出する。

【0 0 0 6】

この時、ハイブリダイゼーションが生じたスポット3 a, 3 bには蛍光物質6が存在するため、ランプ9からの励起光によって蛍光物質6が励起され、発光が検出される。一方、ハイブリダイゼーションが生じていないスポット3 cには蛍光物質が存在しないため、ランプ9からの励起光照射によっても発光は生じない。このようにして、ハイブリダイゼーションが生じたか否かによってスポット毎に明暗が観察される。二次元光センサー8からの画像データは、コントローラ12によってコンピュータ13に転送され、ディスプレイに画像表示される。

【0 0 0 7】

【発明が解決しようとする課題】

プローブDNAをガラスプレートに固定化するとき、全てのプローブを同じ量ずつ均等にスポットすることはできないため、プローブが多量に固定化されたスポットと少量に固定化されたスポットとではプローブDNAの量が異なる。このため、ハイブリダイゼーションの検出ではサンプルDNAがハイブリダイズしたか否かは判断できるが、どの位のプローブDNAにどの程度のサンプルDNAがハイブリダイズしたか定量的な測定を行うことはできなかった。

本発明は、このような従来技術の問題点に鑑みなされたもので、プローブDNAとサンプルDNAがどの程度ハイブリダイズしたか、定量的な測定が可能な検

出方法を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】

前記目的を達成するため、本発明では、プローブ生体高分子とサンプル生体高分子に各々異なる蛍光物質を標識し、蛍光物質の発光波長が異なることを利用して各スポット毎に、そのスポットに存在しているプローブ生体高分子とサンプル生体高分子を別々に検出できるようにする。また、ハイブリダイゼーションの検出で、プローブ生体高分子を標識している蛍光物質の発光波長とサンプル生体高分子を標識している蛍光物質の発光波長を分離検出することにより、各スポット毎にプローブ生体高分子の量及びそのプローブ生体高分子にハイブリダイズしたサンプル生体高分子の量を個別に検出して定量測定することを可能とする。

【0009】

すなわち、プローブ生体高分子を標識した蛍光物質を発光させてガラスプレート上のスポットに固定化されたプローブ生体高分子の量を求め、更にサンプル生体高分子を標識した蛍光物質を発光させてプローブ生体高分子にハイブリダイズしたサンプル生体高分子の量を求める。そして、その差分を前記プローブの量で規格化した値で、基板上にスポットされたプローブ量に対して、サンプルがどれくらいハイブリダイズしたかを測定する。ここで生体高分子とは、DNA、RNA、蛋白質など、生体を構成する高分子をいう。

【0010】

以上をまとめると、本発明によるハイブリダイゼーション検出方法は、プローブとサンプルとのハイブリダイゼーションを検出するハイブリダイゼーション検出方法において、プローブの量と前記プローブに結合したサンプルの量とを検出することを特徴とする。ここでいうプローブとは、基板に固定する生体高分子（例えばDNA）を示し、サンプルとはハイブリダイズに用いる生体高分子（例えばDNA）を示す。

本発明によるハイブリダイゼーション検出方法は、また、プローブとサンプルとのハイブリダイゼーションを検出するハイブリダイゼーション検出方法において、プローブの量と前記プローブに結合したサンプルの量との差分を前記プロー

ブの量で規格化した値を検出することを特徴とする。

【0 0 1 1】

プローブの量とプローブに結合したサンプルの量の検出は、ハイブリダイゼーションを行う前にプローブの量を検出し、ハイブリダイゼーション終了後にプローブに結合したサンプルの量を検出するようにしてもよいし、ハイブリダイゼーション終了後にプローブの量とプローブに結合したサンプルの量を共に検出するようにしてもよい。

【0 0 1 2】

プローブの量とプローブに結合したサンプルの量の検出は、プローブとサンプルに各々異なる検出用の標識を付けておき、その標識を検出することで行うことができる。

検出されたプローブの量とプローブに結合したサンプルの量との差分を前記プローブの量で規格化した値はディスプレイに表示することができる。

本発明によるバイオチップは、蛍光物質で標識したプローブをスポットしたことを特徴とする。

【0 0 1 3】

基板に固定されるプローブ量は、各プローブごと、各基板ごとに異なる。同じプローブが固定されている2個のバイオチップ1, 2を用いて、異なるサンプルA, Bについて実験を行ったときを例に挙げて説明する。用いたサンプル及びプローブはDNAであるとする。バイオチップ上のあるプローブが、バイオチップ1には10 ng 固定され、バイオチップ2には8 ng 固定されていて、ハイブリダイズ前の蛍光強度が例えば256階調の100と80あったとする。サンプルA, Bをそれぞれこのバイオチップ1, 2上のプローブとハイブリダイズしたとき、ハイブリダイズ後の蛍光強度がサンプルAは70、サンプルBは60となったとすると、このままではサンプルAの方がサンプルBよりもそのDNA量が多いと判断される。しかし、バイオチップにもともと固定されていたプローブの量とそのプローブに結合したサンプルの量との差分をプローブの量で規格化した値を計算して、どのくらいの割合でハイブリダイズしているのかを考えると、

$$\text{サンプルA} : (100 - 70) \div 100 = 0.3$$

サンプル B : $(80 - 60) \div 80 = 0.25$

となり、プローブとハイブリダイズした DNA の割合は実際にはサンプル A の方がサンプル B より少ないといえる。このようにハイブリダイズ後の蛍光強度だけでサンプルの DNA 量を考えるより、より精密な解析ができる。

【0014】

【発明の実施の形態】

以下、図面を参照して本発明の実施の形態について説明する。ここでは、本発明の一例として、プローブ生体高分子及びサンプル生体高分子が共に DNA である場合について説明するが、DNA 以外の RNA や蛋白質に対しても本発明が同様に適用可能であるのは勿論である。

【0015】

図 1 ～ 図 3 は、本発明によるハイブリダイゼーション検出方法の一例の原理を説明する図である。図 1 に示すように、全てのプローブ DNA 1 a, 1 b, 1 c, … に同一の蛍光物質 2 を標識する。蛍光物質 2 としては、例えばイソチオシアン酸フルオレセイン (FITC) を使用する。プローブ DNA 1 a をガラスプレート 4 にスポット 3 a として固定化し、別種のプローブ DNA 1 b、プローブ DNA 1 c、… も同様に、スポット 3 b、スポット 3 c、… としてガラスプレート 4 に固定化する。

【0016】

また、図 2 (a) に示すように、サンプル DNA は全てのサンプル DNA 5 a, 5 b, 5 c, … を蛍光物質 6 で標識する。蛍光物質 6 としては、例えば Cy 5 を使用する。ハイブリダイゼーションに当たっては、図 2 (b) に示すように、プローブ DNA とサンプル DNA をハイブリダイズさせるために、プローブ DNA 1 a, 1 b, 1 c, … がスポットされたガラスプレート 4 (図 1 参照) と蛍光標識したサンプル DNA 5 a, 5 b, 5 c, … とをハイブリダイゼーション溶液 7 に入れ、ハイブリダイズさせる。ハイブリダイゼーション溶液 7 は、ホルムアルデヒド、SSC (NaCl, trisodium citrate)、SDS (sodium dodecyl sulfate)、EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid)、蒸留水などからなる混合液であり、混合比率は使用する DNA の性質により異なる。

【0017】

このとき、サンプルDNA 5a, 5b, 5c, …とプローブDNAが相補鎖であれば、図2(c)に示すスポット3aのプローブDNA 1aやスポット3bのプローブDNA 1bのように、サンプルDNA 5a, 5b, 5c, …とハイブリダイゼーションして二重らせん構造で結合する。一方、両者が相補鎖DNAでなければ、図2(c)に示すスポット3cのプローブDNA 1cのように、サンプルDNAが結合しないでそのままである。つまり、ハイブリダイゼーションが生じたスポット3aや3bには、プローブDNA 1a, 1bを標識している蛍光物質2と、プローブDNA 1a, 1bに結合したサンプルDNA 5a, 5bを標識している蛍光物質6が存在する。一方、ハイブリダイゼーションが生じていないスポット3cには、プローブDNA 1cを標識している蛍光物質2のみが存在する。

【0018】

ハイブリダイゼーションの検出は、図3に示すように、励起光源としてのランプ9からの励起光でサンプルを標識する蛍光物質6とプローブDNAを蛍光物質2を励起して発光させる。励起光源のランプとしては例えば、発光波長域が約300-約700nmであるキセノンランプを使用する。これは、FITCが励起波長490nm、発光波長520nmであり、Cy5が励起波長650nm、発光波長667nmであるため、両方の蛍光物質を同時に発光させることができるからである。発光の検出にあたっては、FITCの発光を読み取るときは透過波長520nmの光学フィルター10を、Cy5の発光を読み取るときは透過波長667nmの光学フィルター11を用いて二次元光センサー8で読み取る。二次元光センサー8からのデータは、コントローラ12によってコンピュータ13へ転送される。二次元光センサー8としては例えばCCDカメラを使用し、2枚の光学フィルター10, 11はステージ14の駆動によって矢印の方向に移動され、交換される。

【0019】

コンピュータ13では、FITCの発光を読み取ったデータ値から各スポットにおけるプローブDNAの量を求め、Cy5の発光を読み取ったデータ値から各

スポットにおいてプローブDNAとハイブリダイズしたサンプルDNAの量を求める。FITCの発光量 A_i からCy5の発光量 B_i を引いて得られた差分をFITCの発光量で割った評価値 C_i [$C_i = (A_i - B_i) / A_i$] を計算すれば、プローブDNA量からの相対値でハイブリダイズしたサンプルDNA量を求めることができ、高精度な定量測定ができる。

【0020】

上記評価値 C_i を計算することにより、評価値 C_i [$C_i = (A_i - B_i) / A_i$] が大きいほどプローブDNAにハイブリダイズしたサンプルDNAの量が少ないことを意味し、反対に評価値 C_i が小さいほどプローブDNAにハイブリダイズしたサンプルDNAの量が多い、即ちプローブDNAと相補性があると判断できる。ここで、評価値として $C_i = (A_i - B_i) / A_i$ を採用したのは、プローブDNA量からハイブリダイズしたサンプルDNA量を引いた方が比較を簡単に行えるからである。つまり、どんな状態でも、基板上に固定されたプローブDNAの方が、そのDNAにハイブリダイズしたサンプルDNAの量より少ないということはないからである。

【0021】

図4は、評価値の処理手順を示すフローチャートである。ステップ11において、評価値を計算するスポットの番号を初期設定する。ステップ12では、スポット i のFITCの発光量 A_i とCy5の発光量 B_i を求める。ステップ13では、発光量の差分を発光量 A_i で割った値 $C_i = (A_i - B_i) / A_i$ を計算する。得られた評価値 C_i はハイブリダイズしなかったプローブDNA量に対応し、これからサンプルDNAとプローブDNAとの相補性の程度を判断することができる。ステップ14では、求めた相対値 C_i をコンピュータ13の表示部に階調として表示する。このとき、評価値の大きい値は明るく、小さい値は暗く表示する。また、ポジフィルムのようにその反対で表示してもよい。ステップ15では、全てのスポットを処理したかチェックし、全てのスポットの処理が終了していないときはステップ16で次のスポットの位置を求め、ステップ12からの処理を繰り返す。全てのスポットの計算が終了したときは処理を終了する。

【0022】

図 5 及び図 6 は、本発明による検出方法の他の例の原理を説明する図である。この検出方法は、ハイブリダイゼーションする前にプローブ DNA の量、すなわちプローブ DNA に標識した F I T C 等の発光量を読み取っておき、ハイブリダイゼーション後、サンプル DNA の量、すなわちサンプル DNA に標識した C y 5 等の発光量を読み取り、評価値を求める方法である。

【 0 0 2 3 】

図 5 (a) に示すように、例えば F I T C のような蛍光物質で標識したプローブ DNA をスポット 3 a , 3 b , 3 c , … としてガラスプレート 4 に固定化する。これは、先に図 1 にて説明したのと同様の方法で行う。次に、ハイブリダイゼーション前に各スポット 3 a , 3 b , 3 c , … のプローブ DNA の量を読み取るため、図 5 (b) に示すように、ランプ 9 からの励起光を照射してプローブ DNA に標識した F I T C の発光量を二次元光センサー 8 で読み取る。このとき、二次元光センサー 8 の光路中には透過波長 5 2 0 n m の光学フィルター 1 0 を配置する。これは、先に図 3 によって説明した F I T C の発光量読み取りと同様にして行われる。読み取った各スポットの発光量データ A i は、フロッピーディスク 1 4 などの記憶媒体に格納しておく。

【 0 0 2 4 】

例えば C y 5 からなる蛍光物質 6 で標識したサンプル DNA 5 a , 5 b , 5 c , … とプローブ DNA とのハイブリダイゼーションは、図 6 (a) に示すように、図 2 (b) で説明したのと同様にして行われる。ハイブリダイゼーションの検出は、図 6 (b) に示すように、ランプ 9 からの励起光でガラスプレート 4 を照射し、C y 5 からの発光量を二次元光センサー 8 で読み取ることによって行われる。このとき、二次元光センサー 8 の光路中には透過波長 6 6 7 n m の光学フィルター 1 1 を配置する。これは、図 3 で説明した C y 5 の発光読み取りと同様である。このあと、フロッピーディスク 1 4 に格納されている F I T C の発光量データ A i を読み込み、C y 5 の発光量データ B i との差分をとる。各差分は F I T C の発光量データ A i で割る。差分の取り方は、図 3 に示す処理と同様であり、この方法によっても定量測定ができる。

【 0 0 2 5 】

この方法は、基板にどの程度プローブDNAが固定化されたか、ハイブリダイゼーションを行う前に分かるため、サンプルDNAの量をどの程度にしてハイブリダイゼーションすればよいか、また、プローブDNAが固定化できなかった無効なスポットの位置などをハイブリダイゼーション前に知ることができるため、事前の対処ができ、効率の良い実験ができる。

【0 0 2 6】

【発明の効果】

本発明によると、スポットされたプローブの量と、プローブにハイブリダイゼーションしたサンプルの量を知ることができ、その差分を前記プローブの量で規格化した値を求めることでより厳密なハイブリダイズ量（相補性の程度）を計算でき、プローブに結合したサンプルの量を高精度に測定することができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明によるハイブリダイゼーション検出方法の一例の原理を説明する図。

【図 2】

本発明によるハイブリダイゼーション検出方法の一例の原理を説明する図。

【図 3】

本発明によるハイブリダイゼーション検出方法の一例の原理を説明する図。

【図 4】

評価値の処理手順を示すフローチャート。

【図 5】

本発明による検出方法の他の例の原理を説明する図。

【図 6】

本発明による検出方法の他の例の原理を説明する図。

【図 7】

従来のハイブリダイゼーション検出方法の原理を説明する図。

【図 8】

従来のハイブリダイゼーション検出方法の原理を説明する図。

【図 9】

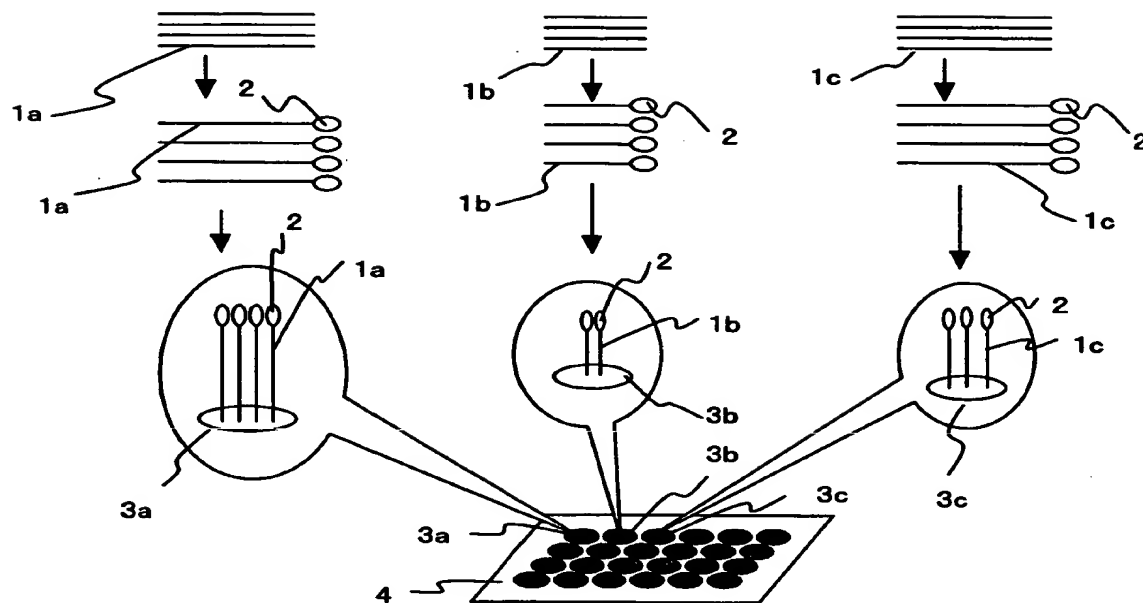
従来のハイブリダイゼーション検出方法の原理を説明する図。

【符号の説明】

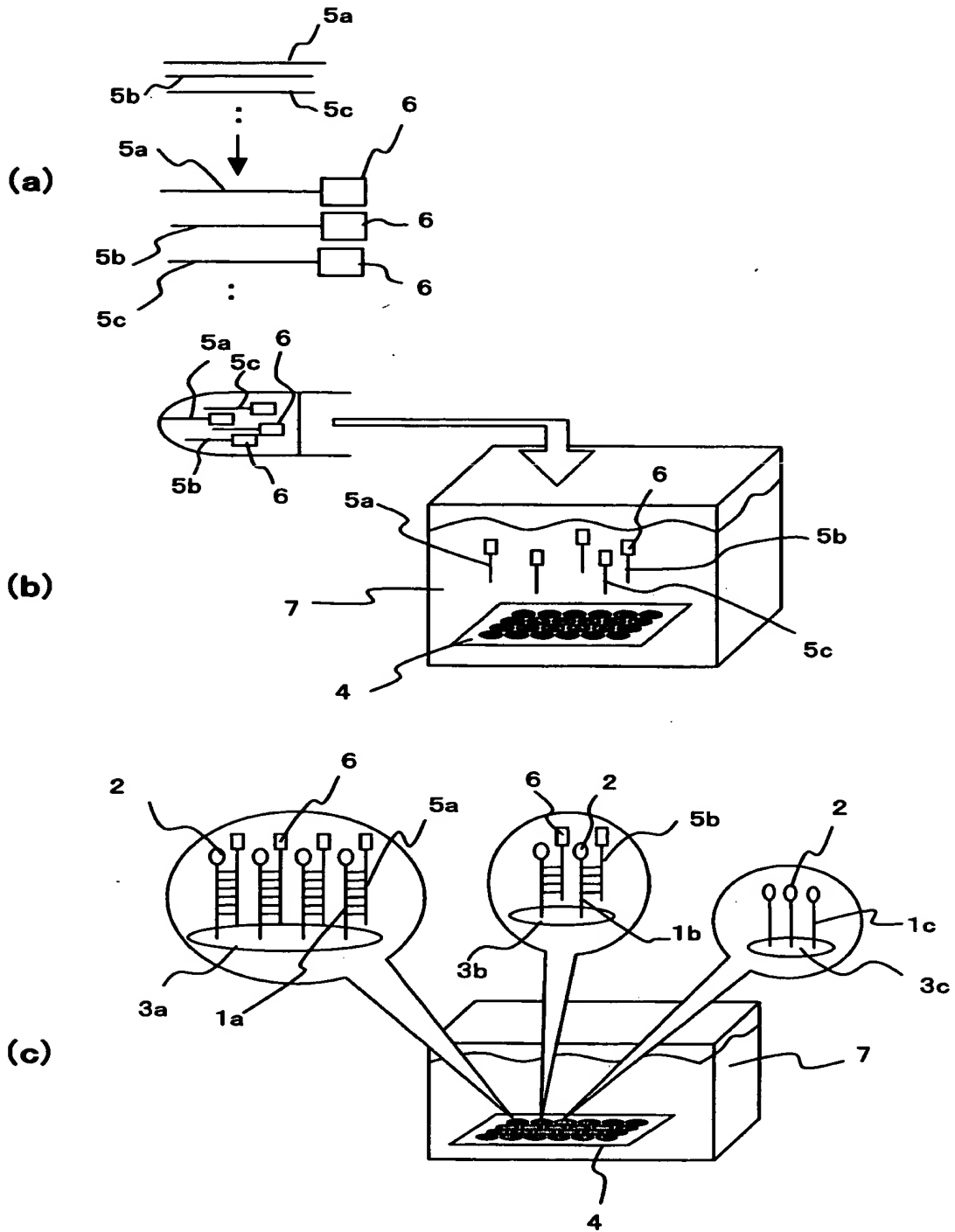
1 a, 1 b, 1 c…プローブDNA、2…蛍光物質、3 a, 3 b, 3 c…プローブDNAのスポット、4…ガラスプレート、5 a, 5 b, 5 c…サンプルDNA、6…蛍光物質、7…ハイブリダイゼーション溶液、8…二次元光センサー、9…励起光源、10, 11…光学フィルター、12…コンピュータ、13…コントローラ、14…フロッピーディスク

【書類名】 図面

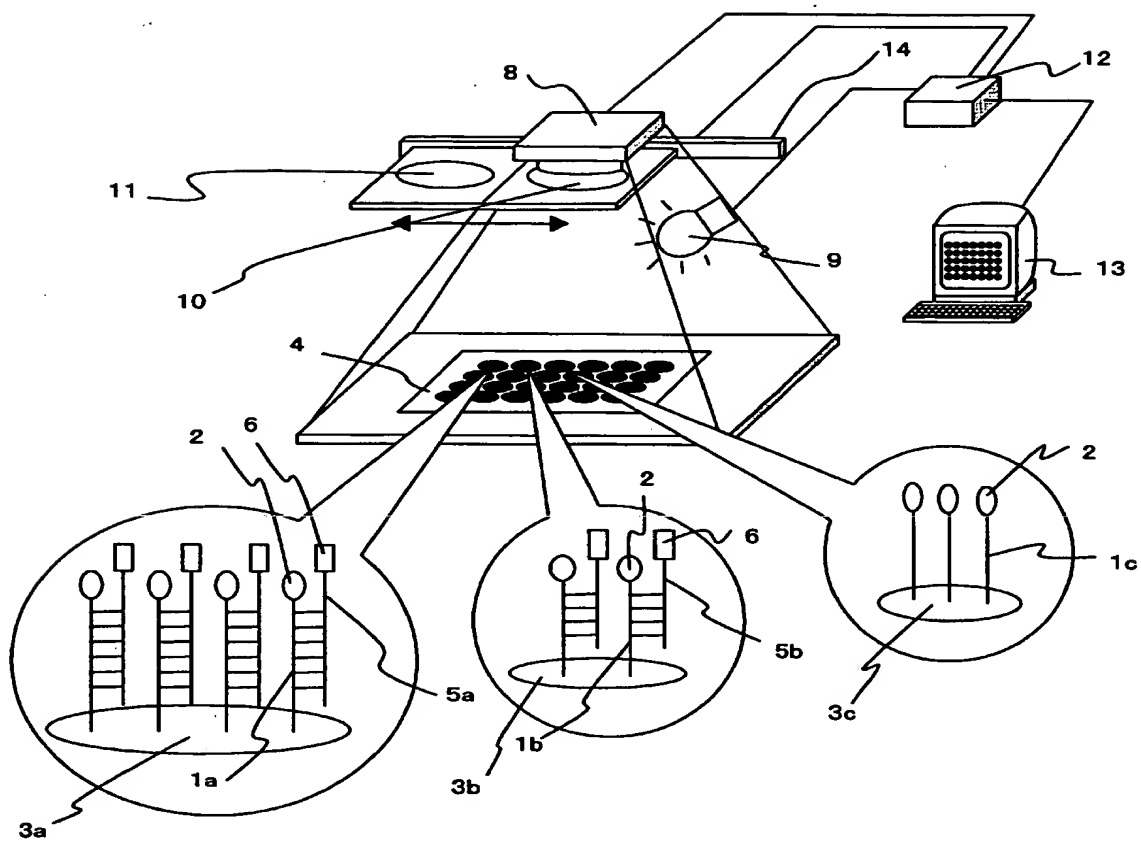
【図 1】



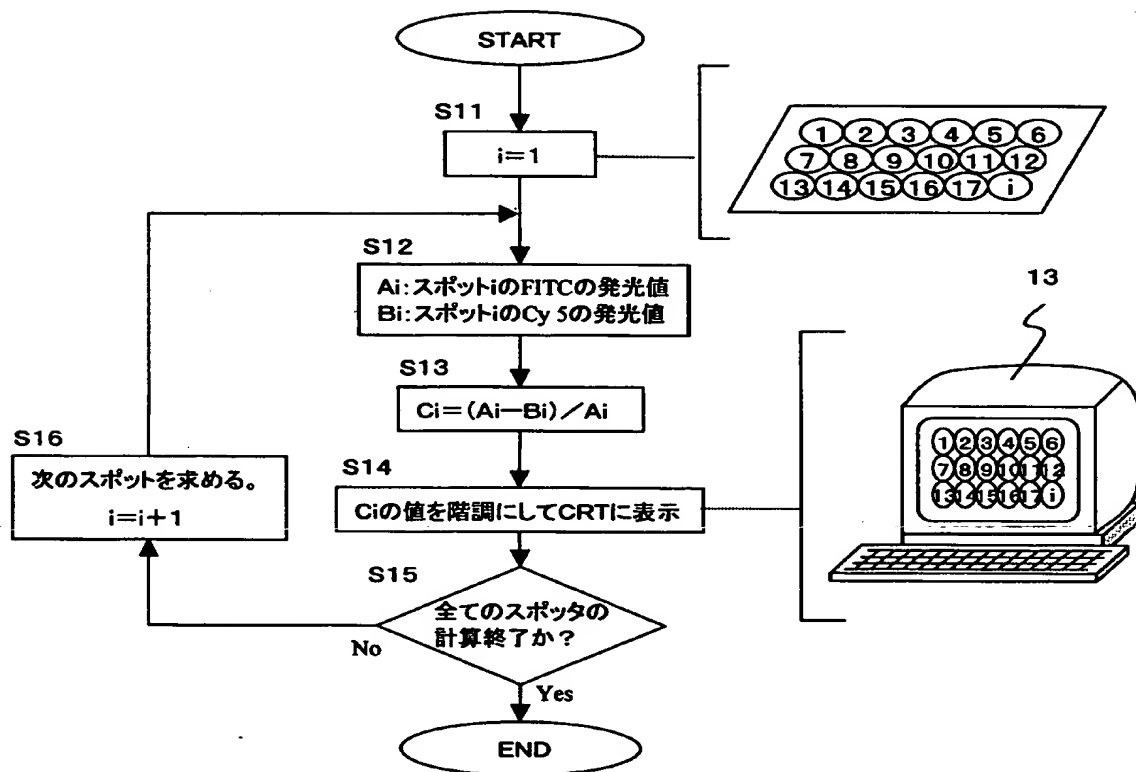
【図 2】



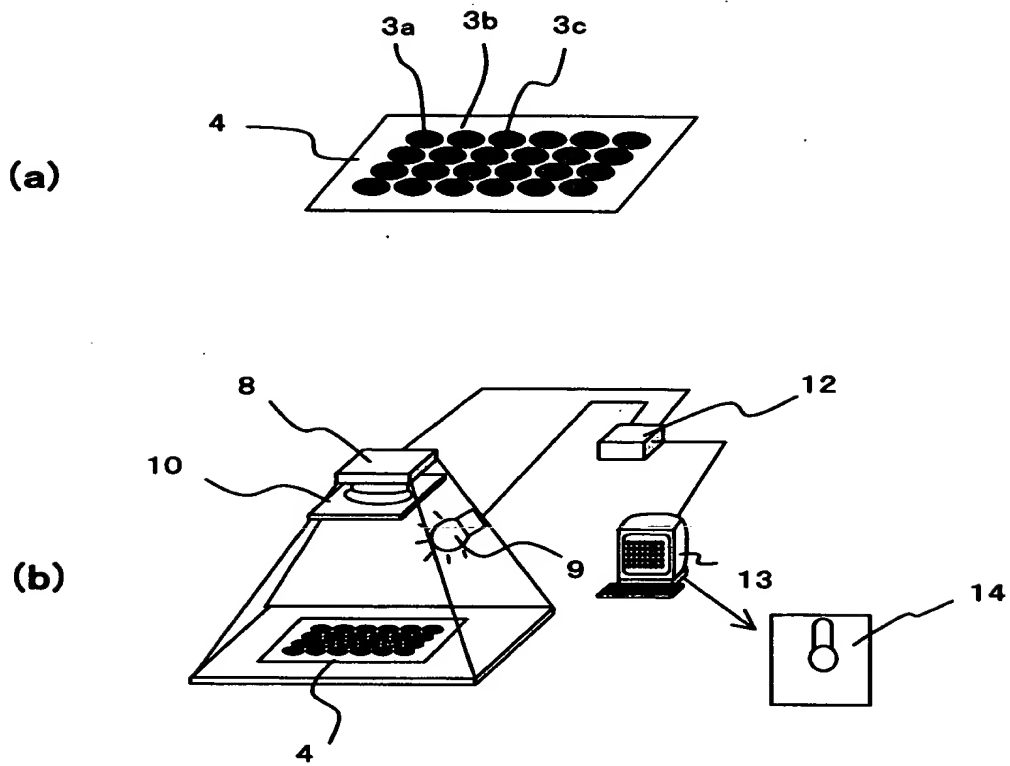
【図 3】



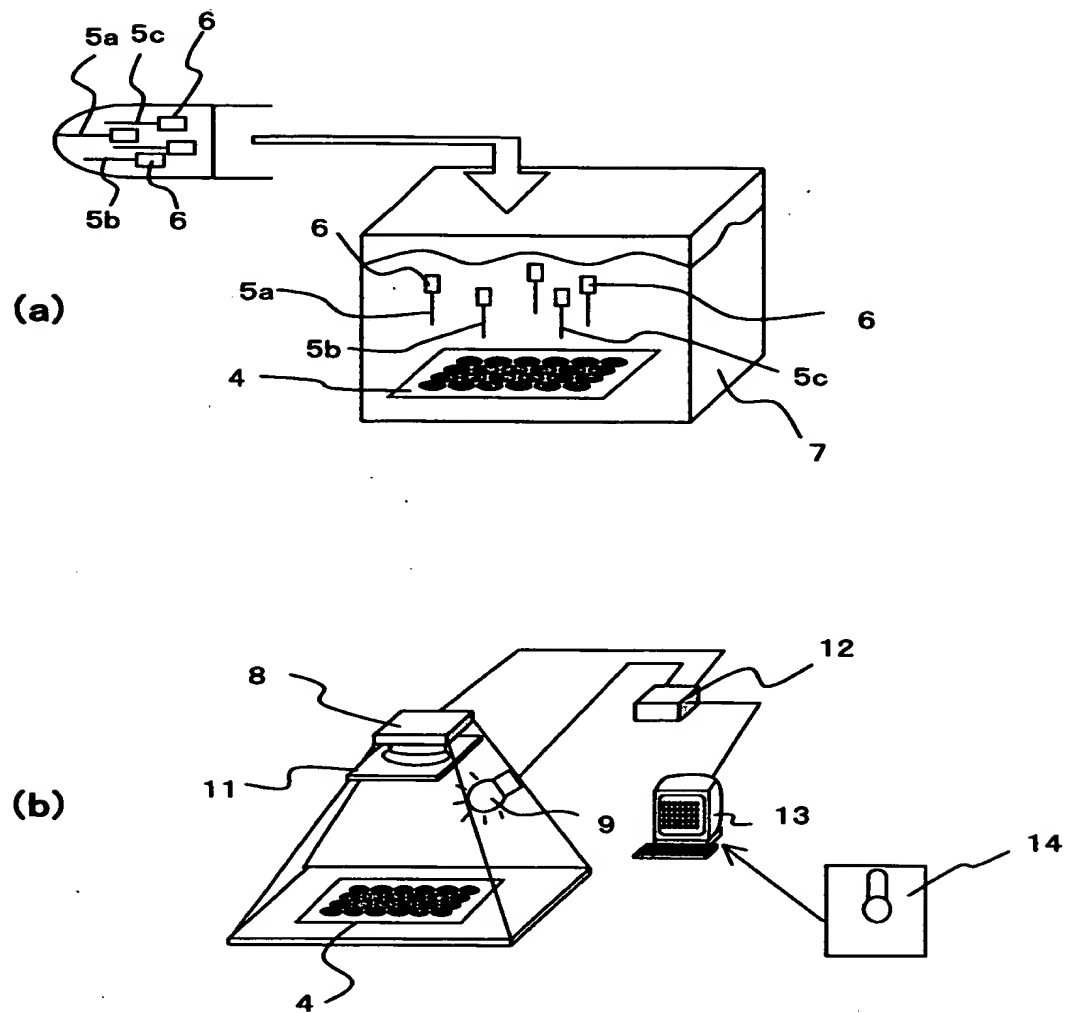
【図 4】



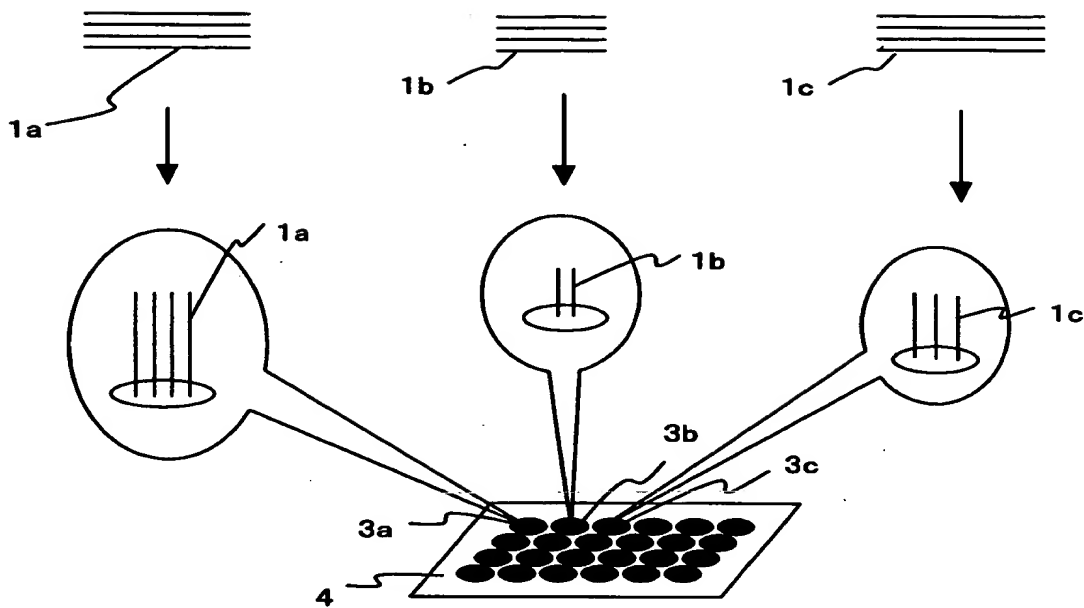
【図 5】



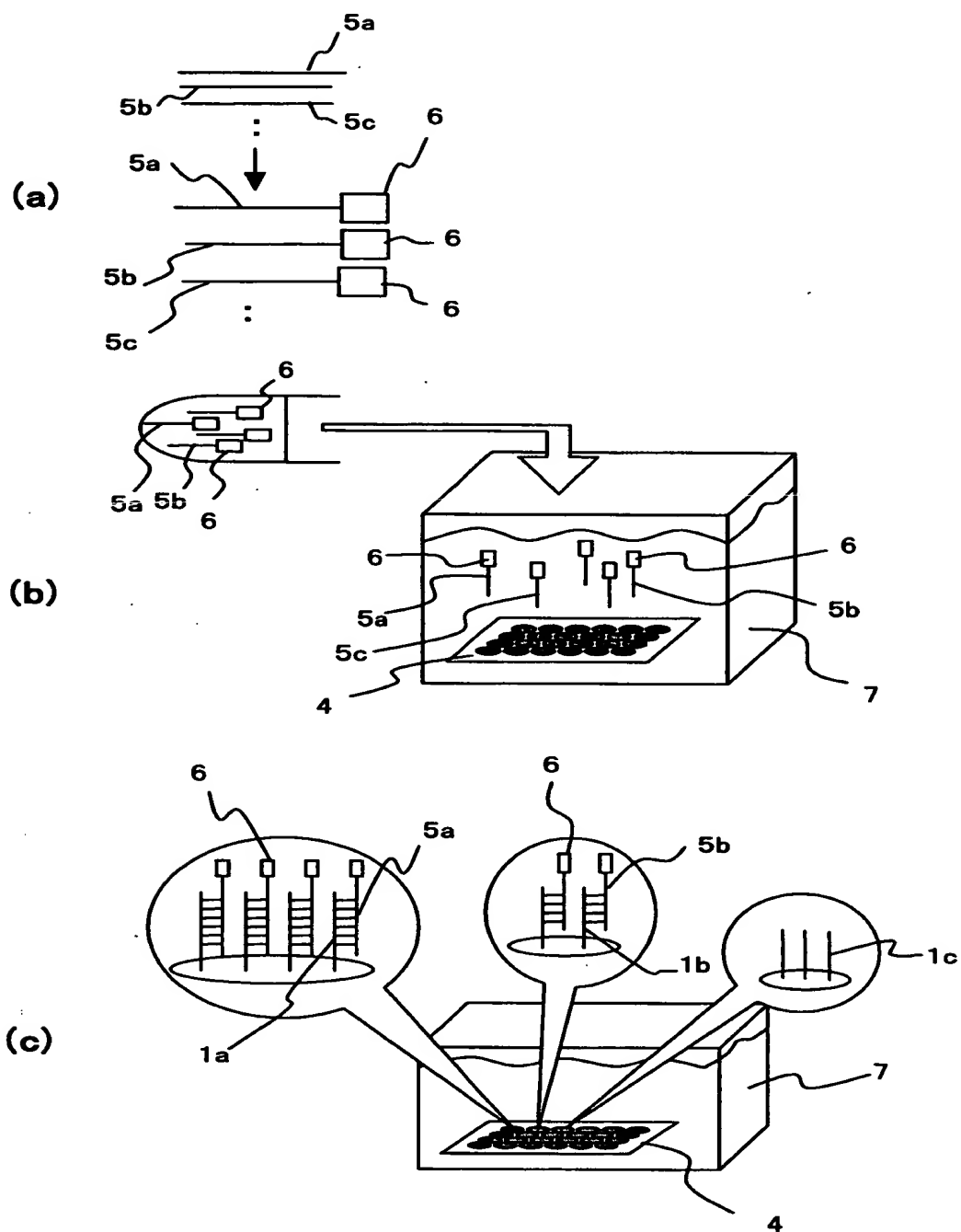
【図 6】



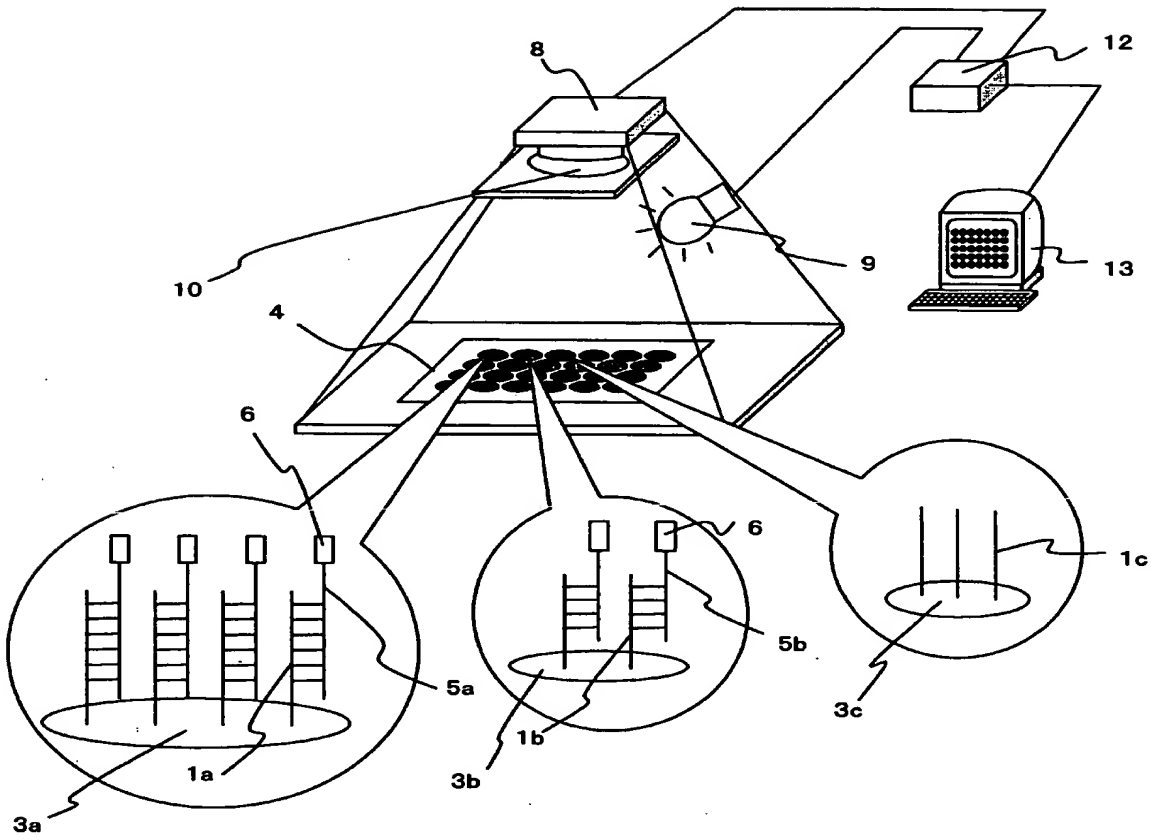
【図 7】



【図 8】



【図 9】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 プローブDNAとサンプルDNAがどの程度ハイブリダイズしたか、定量的な測定を可能とする。

【解決手段】 プローブ1 a, 1 b, 1 cを標識した蛍光物質2を発光させてガラスプレート4のスポット3 a, 3 b, 3 cに固定化されたプローブの量を求め、更にサンプル5 a, 5 bを標識した蛍光物質6を発光させてプローブにハイブリダイズしたサンプルの量を求める。そして、その差分を前記プローブの量で規格化した値で基板上にスポットされたプローブ量に対して、サンプルがどれくらいハイブリダイズしたかを測定する。

【選択図】 図3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000233055]

1. 変更年月日 1990年 8月 7日

[変更理由] 新規登録

住 所 神奈川県横浜市中区尾上町6丁目81番地

氏 名 日立ソフトウェアエンジニアリング株式会社